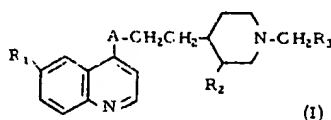


45298

45298 D/25 B02 ACFC-01.11.79
ACF CHEMIEFARMA NV *NL 7908-030
01.11.79-NL-008030 (01.06.81) A61k-31/47 C07d-401/06 C07d-
405/14 C07d-409/14 C07d-521
N-substd. kinicine analogues - useful as cardiovascular medicaments

B(6-D2, 12-E1, 12-F1, 12-F5, 12-F7, 12-H2) 5

3,4-cis-Disubst. piperidine derivs. of formula (I) and their salts are new.



(I)

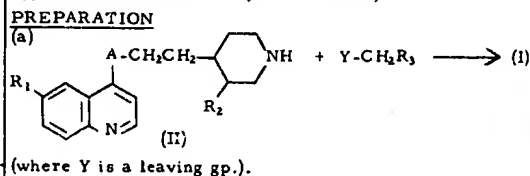
(A is CH₂, CHOH or CO;
R₁ is H, OH or lower alkoxy;
R₂ is Et or vinyl;
R₃ is 2-8C alkyl, 1-8C hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkanoyl-
oxyalkyl, 3-6C cycloalkyl, hydroxy-, alkoxy- or alkanoyloxy-
cycloalkyl, cycloalkylalkyl, hydroxy-, alkoxy- or alkanoyl-
oxy-cycloalkylalkyl, CN, cyanoalkyl, alkenyl, alkynyl, tetra-
hydrofuryl, mono- or dialkylaminoalkyl, opt. substd. phenyl,
phenylalkyl or phenylhydroxyalkyl, opt. substd. diphenyl-

alkyl, opt. substd. phenylalkenyl, opt. substd. benzoyl or
benzoylalkyl, opt. substd. heteroaryl or heteroarylalkyl, or
opt. substd. heteroaroyl or heteroaroylalkyl;
with the proviso that R₃ is not n-Pr or i-Pr when A is CO,
R₁ is MeO and R₂ is vinyl)

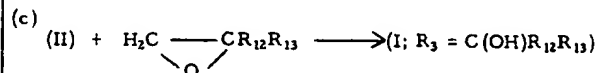
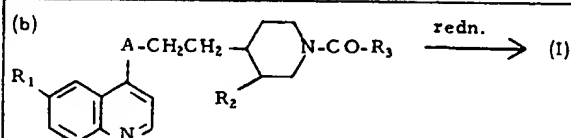
USES

(I) (kinicine or viquidil analogues) have cardiovascular
activity, e.g. antithrombotic, vasodilatory and esp. anti-
hypertensive and antiarrhythmic activity.

PREPARATION



NL7908030+



(where R₁₂ is alkyl, alkenyl, alkynyl or opt. substd.
phenylalkyl and R₁₃ is H, or CR₁₂R₁₃ is cycloalkyl).

EXAMPLE

A soln. of 249.3 g (II; A = CO, R₁ = H, R₂ = Et). HCl in
2000 ml water was adjusted to pH 9-10 with 4N NaOH,
extracted with toluene, and the extract dried and filtered.
The filtrate was treated with 207 g K₂CO₃ and 164.3 g
gamma-chlorobutyrophenone, refluxed for 24 hr., cooled,
diluted with water, and the organic phase evapd. and
chromatographed to give (I; A = CO, R₁ = H, R₂ = Et, R₃ =
2-benzoyl ethyl) as an oil. (25pp367).

NL7908030

BEST AVAILABLE COPY

Octrooiraad



10 A Terinzagelegging 11 7908030

Nederland

19 NL

- 54 Nieuwe chinolinederivaten en farmaceutische preparaten die een dergelijke verbinding bevatten, alsmede werkwijze voor het bereiden van deze verbindingen.**
- 51 Int.Cl³: C07D401/06, A61K31/47, C07D405/14, C07D521/00// C07D409/14.**
- 71 Aanvrager: ACF Chemiefarma N.V., Straatweg 2 te 3604 BB Maarssen.**
- 74 Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.**
-

- 21 Aanvraag Nr. 7908030.**
- 22 Ingediend 1 november 1979.**
- 32 --**
- 33 --**
- 31 --**
- 23 --**
- 61 --**
- 62 --**
-

- 43 Ter inzage gelegd 1 juni 1981.**
-

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

ACF CHEMIEFARMA NV, te Maarssen

Nieuwe chinolinederivaten en farmaceutische preparaten die een dergelijke verbinding bevatten, alsmede werkwijze voor het bereiden van deze verbindingen.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe chinolinederivaten.

Uit Ann. Pharm. Fr. 24, 39 (1966) zijn de farmacodynamische eigenschappen bekend van kinicine (formule 2), ook wel viquidil genaamd, in het bijzonder de werking op het centraal zenuwstelsel en de
5 hypotensieve, vaatverwijdende en anti-spasmodische werking.

In het Britse octrooischrift 1,294,538 wordt de toepassing van viquidil bij de behandeling van cerebrale vaatstoornissen en geheugenstoornissen bij mensen beschreven.

In de Nederlandse octrooiaanvraag 77.06614 worden chinoline-
10 derivaten met formule 3 beschreven, waarin R waterstof, C₁₋₄ alkyl of C₂₋₄ alkenyl en X waterstof, halogeen, C₁₋₄ alkyl, alkoxy of alkylthio, trifluormethyl, nitro, hydroxy, of een eventueel door één of twee C₁₋₄ alkylgroepen gesubstitueerde aminogroep, of C₁₋₄ acyl of alkylsulfonyl is, welke verbindingen een remmend effect op de opname
15 van serotonine en anti-arrhythmische werking hebben.

Gevonden werd, dat chinolinederivaten met een substituent op de 4-plaats, die een N-gesubstitueerde piperidylgroep bevat, onverwachte farmacologische eigenschappen bezitten, namelijk nuttige effecten op het cardiovasculaire systeem, zoals anti-hypertensieve,
20 anti-trombotische, vaatverwijdende en anti-arrhythmische werking. De verbindingen zijn vooral waardevol voor toepassing in geneesmiddelen met anti-hypertensieve en anti-arrhythmische werking.

De uitvinding verschaft derhalve verbindingen met formule 1 waarin

- 25 A -CH₂-, -CHOH- of -CO-,
 R¹ waterstof, hydroxy of lager alkoxy,
 R² ethyl of vinyl, en
 R³ C₂₋₈ alkyl, C₁₋₈ hydroxyalkyl, lager alkoxyalkyl of lager

7908030

alkanoyloxyalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, hydroxycycloalkyl, lager alkoxy-
 cycloalkyl of lager alkanoyloxy-cycloalkyl, cycloalkyl lager alkyl,
 hydroxy-, lager alkoxy- of lager alkanoyloxy-cycloalkyl lager alkyl; cyaan,
 cyaan lager alkyl, lager alkenyl, lager alkynyl, tetrahydro-
 5 furyl, mono- of di-lager alkylamino lager alkyl; eventueel gesub-
 stitueerd fenyl, fenyl lager alkyl of fenyl hydroxy lager
 alkyl, eventueel gesubstitueerd difenyl lager alkyl, even-
 tueel gesubstitueerd fenyl lager alkenyl, eventueel gesub-
 stitueerd benzoyl of benzoyl lager alkyl, eventueel gesub-
 10 stitueerd heteroaryl of heteroaryl lager alkyl, of eventueel
 gesubstitueerd heteroaryl of heteroaryl lager alkyl,
 waarbij de substituenten op de 3- en 4-plaats van de piperidinerings-
 in de cis-positie ten opzichte van elkaar staan, met uitsluiting van
 n-butyl en iso-butylkinicine.

15

Zoals gebruikelijk kunnen de koolstofketens van de verschil-
 lende groepen zowel recht als vertakt zijn.

Onder de term "lager" wordt hier verstaan een groep met
 maximaal 6 koolstofatomen.

20

De term "eventueel gesubstitueerd" met betrekking tot fenyl
 omvat een fenylgroep die gesubstitueerd kan zijn door één, twee of
 drie groepen gekozen uit lager alkyl, lager alkoxy, halogeen of
 hydroxy (niet meer dan twee hydroxygroepen).

25

Onder de term "eventueel gesubstitueerd" wordt met betrek-
 king tot heteroaryl verstaan een heteroarylgroep die gesubstitueerd
 kan zijn door één, twee of drie groepen gekozen uit lager alkyl, lager
 alkoxy of halogeen.

30

Een geschikte betekenis van A is -CH₂-. Een andere geschikte
 betekenis van A is -CHOH-. Eveneens geschikt is de betekenis A is -CO-.
 Gevonden werd, dat de verbindingen waarin A is -CHOH- voorkeursverbin-
 dingen zijn met betrekking tot hun therapeutische eigenschappen.

R¹ in de betekenis van alkoxy is bij voorkeur methoxy. Bij
 voorkeur is R¹ waterstof of methoxy. De betekenis R¹ is waterstof is
 in dit opzicht gunstig. Eveneens gunstig is de betekenis R¹ is methoxy.

35

R³ in de betekenis van alkyl is bij voorkeur ethyl. Andere
 geschikte alkylgroepen zijn onder meer n-butyl, iso-butyl, n-pentyl,

7908030

iso-pentyl, n-hexyl, n-heptyl of n-octyl.

R^3 in de betekenis van cycloalkyl is bijvoorbeeld cyclopropyl of cyclobutyl.

5 Geschikte waarden voor R^3 in de betekenis van hydroxyalkyl, hydroxycycloalkyl of hydroxycycloalkyl lager alkyl zijn ondermeer de substituenten met de formule $-(CH_2)_n C(OH)R^4 R^5$, waarin n 0, 1 of 2 is, R^4 waterstof of C_{1-3} alkyl en R^5 waterstof of C_{1-3} alkyl is of waarin R^4 en R^5 samen met het koolstofatoom waaraan zij gebonden zijn een C_{3-6} carbocyclische ring vormen. Zeer geschikt is de betekenis
10 1-hydroxy-1-methyl-ethyl.

 Geschikte waarden voor R^3 in de betekenis van alkoxyalkyl, alkoxycycloalkyl of alkoxycycloalkylalkyl zijn ondermeer de substituenten met de formule $-(CH_2)_n C(OR^6)R^4 R^5$ waarin n, R^4 en R^5 de bovengenoemde betekenissen hebben en R^6 C_{1-3} alkyl is.

15 Geschikte waarden voor R^3 in de betekenis van alkanoyloxyalkyl, alkanoyloxycycloalkyl of alkanoyloxycycloalkylalkyl zijn ondermeer de substituenten met de formule $-(CH_2)_n C(OCOR^7)R^4 R^5$, waarin n, R^4 en R^5 de bovengenoemde betekenissen hebben en R^7 waterstof of C_{1-3} alkyl is.

R^3 in de betekenis van lager alkenyl is bij voorkeur vinyl.

20 Indien R^3 lager alkynyl is, is de voorkeursgroep ethynyl.

 Geschikte waarden voor R^3 in de betekenis van di-lageralkyl-amino lager alkyl zijn ondermeer de substituenten met de formule $-(CH_2)_n NR^8 R^9$, waarin n 0, 1 of 2 is, R^8 waterstof of C_{1-3} alkyl en R^9 C_{1-3} alkyl is.

25 Geschikte waarden voor R^3 in de betekenis van eventueel gesubstitueerd fenyl, fenyl lager alkyl of fenylhydroxy lager alkyl zijn ondermeer fenyl, benzyl, α -hydroxybenzyl of benzyl dat gesubstitueerd is door 1, 2 of 3 methoxygroepen.

30 R^3 in de betekenis van eventueel gesubstitueerd difenyl lager alkyl is bij voorkeur 3-(4,4'-difluordifenyl)propyl.

 Een geschikte waarde voor R^3 in de betekenis van eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkenyl is ondermeer cinnamyl.

35 Geschikte waarden voor R^3 in de betekenis van eventueel gesubstitueerd benzoyl of benzoyl lager alkyl zijn ondermeer benzoyl, fluorbenzoylmethyl, benzoylmethyl, 2-benzoyl-ethyl, 2-(methylbenzoyl)-ethyl, 2-(methoxybenzoyl)-ethyl, 2-(chlorbenzoyl)-ethyl, 2-(fluorbenzoyl)-ethyl en aminobenzoyl. Zeer geschikt zijn de betekenissen 4-fluorbenzoylmethyl, 2-(4-methylbenzoyl)-ethyl en 2-(4-methoxybenzoyl)-ethyl.

7908030

Geschikte waarden voor R^3 in de betekenis van heteroaroyl of heteroaroyl lager alkyl omvatten monocyclische heteroaromatische ring-systemen met één of twee heteroatomen, bij voorkeur zuurstof, stikstof of zwavel, welke ringsystemen eventueel gesubstitueerd zijn door een lagere alkylgroep. Geschikt zijn ondermeer thienyl en furyl.

Een bijzondere groep verbindingen volgens formule 1 is de groep met formule 1a, waarin R^2 en R^3 de eerdergenoemde betekenissen hebben. Hiervan genieten de verbindingen waarin R^2 ethyl is de voorkeur. De voorkeurswaarden voor R^3 zijn hier 2-benzoylethyl, 2-(4-fluorbenzoylethyl) en 1-hydroxy-1-methyl-ethyl.

Een andere groep voorkeursverbindingen is die met formule 1b, waarin R^2 de eerdergenoemde betekenissen heeft en $R^{3'}$ ethyl, n-butyl, iso-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, lager alkoxy lager alkyl, C_{3-6} cycloalkyl lager alkyl, di-lager alkylamino lager alkyl, lager alkenyl, eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkyl of eventueel gesubstitueerd benzoyl of benzoyl lager alkyl is. Hierbij is R^2 bij voorkeur vinyl. Een bijzondere voorkeur heeft de verbinding met formule 1b waarin R^2 vinyl en $R^{3'}$ n-butyl is. Eveneens genieten de voorkeur de verbindingen waarin R^2 vinyl en $R^{3'}$ 2-benzoylethyl, 2-(4-fluorbenzoylethyl) of 1-hydroxy-1-methyl-ethyl is.

Een volgende groep voorkeursverbindingen volgens formule 1 is die met formule 1c, waarin R^2 de eerdergenoemde betekenissen heeft en $R^{3''}$ ethyl, n-butyl, iso-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, cyclobutyl, lager alkenyl, eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkyl of eventueel gesubstitueerd benzoyl of benzoyl lager alkyl is. Hierbij is R^2 bij voorkeur vinyl. Zeer geschikt zijn de verbindingen waarin R^2 vinyl en $R^{3''}$ cyclobutyl, 2-benzoylethyl of 2-(4-fluorbenzoylethyl) is.

Een bijzondere groep voorkeursverbindingen volgens formule 1 is die met formule 1d, waarin A de bovengenoemde betekenis heeft, n één, twee of drie is, R^{10} waterstof, methyl, methoxy of $-C(O)R^{11}$ is, waarin R^{11} een eventueel gesubstitueerde fenylgroep is.

Bijzonder geschikte verbindingen met anti-hypertensieve werking zijn die volgens formule 1e, waarin $R^{1'}$ waterstof of methoxy is, $R^{2'}$ ethyl of vinyl is en Ar fenyl, thienyl of fenyl gesubstitueerd door één, twee of drie groepen, gekozen uit fluor, chloor of methoxy, is. Zeer geschikte waarden voor Ar zijn ondermeer fenyl, fluor-fenyl, chloorfenyl, methoxyfenyl en thienyl. Een zeer geschikte waarde voor $R^{1'}$ is waterstof, voor $R^{2'}$ ethyl. De voorkeurswaarden voor Ar zijn fenyl of 4-fluorfenyl, waarbij de laatste de

7908030

meeste voorkeur geniet. Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat een bijzonder geschikte anti-hypertensieve verbinding volgens de uitvinding de verbinding met formule 1e is, waarin $R^{1'}$ waterstof, $R^{2'}$ ethyl en Ar 4-fluorfenyl is.

5 Bijzonder geschikte verbindingen met anti-arrhythmische werking zijn die volgens formule 1f, waarin $R^{1''}$ waterstof of methoxy en $R^{2''}$ ethyl of vinyl is. Zeer geschikt zijn de verbindingen waarin $R^{1''}$ methoxy is. Eveneens zeer geschikt zijn de verbindingen waarin $R^{2''}$ ethyl is. Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat een bijzonder
10 geschikte anti-arrhythmische verbinding volgens de uitvinding de verbinding met formule 1f is, waarin $R^{1''}$ methoxy en $R^{2''}$ ethyl is.

De hierboven beschreven verbindingen met formule 1 kunnen bestaan als vrije basen of in de vorm van zuuradditiezouten daarvan, bijvoorbeeld de zouten van minerale zuren, zoals zoutzuur, broom-
15 waterstofzuur of zwavelzuur, of van organische zuren zoals azijnzuur, fumaarzuur of wijnsteenzuur. Het toegepaste zuur moet uiteraard farmaceutisch geschikt zijn.

De verbindingen met formule 1 waarin A de betekenis -CHOH- heeft, bevat een asymmetrisch koolstofatoom zodat twee stereoisomeren
20 kunnen bestaan, vooropgesteld dat er verdere asymmetrische koolstofatomen in een zijketen voorkomen. Eén of meer asymmetrische koolstofatomen in de N-substituent kunnen verschillende diastereoisomere vormen tot gevolg hebben.

De verbindingen volgens de uitvinding worden in kristallijne
25 vorm verkregen. Ze kunnen ook worden verkregen in de vorm van solvaten zoals hydraten.

De verbindingen volgens de uitvinding zoals weergegeven door formule 1, omvatten zowel de vrije basen, zuuradditiezouten, racematen, gescheiden optische vormen als mengsels daarvan.

30 De uitvinding heeft tevens betrekking op een werkwijze voor het bereiden van verbindingen met formule 1, waarbij

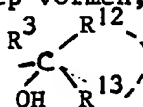
A) een verbinding met formule 4, waarin A, R^1 en R^2 de bovengenoemde betekenissen hebben, wordt gealkyleerd met een verbinding met formule 5, waarin R^3 de bovengenoemde betekenis heeft
35 en Y een nucleofiele uittredende groep is, in het bijzonder

7908030

chloor, broom, jodium, aryl-, aralkyl- of alkylsulfonyloxy en vooral mesyloxy of tosyloxy,

of B) een verbinding met formule 6, waarin A, R^1 en R^2 de bovengenoemde betekenissen hebben, wordt gereduceerd,

5 of C) bovenstaande verbinding met formule 4 wordt gereageerd met een epoxyde met formule 7, waarin $R^{12}C_{1-7}$ alkyl, lager alkenyl, lager alkynyl, eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkyl en R^{13} waterstof is, of waarin R^{12} en R^{13} samen met het koolstofatoom waarmee zij verbonden zijn een C_{3-6} cycloalkylgroep vormen, waar-
 10 bij een verbinding met formule I ontstaat, waarin R^3 is
 zoals boven gedefinieerd,



of D) een verbinding met formule 1 waarin R^3 een hydroxylgroep bevat wordt gealkyleerd,

15 of E) een verbinding met formule 1 waarin R^3 een hydroxylgroep bevat wordt geacyleerd.

De reactie volgens methode A) wordt bij voorkeur uitgevoerd door een equivalente hoeveelheid of een kleine overmaat van het alkyleringsmiddel volgens formule 5 toe te passen. Bij voorkeur wordt een zuurbindend middel toegevoegd, dat niet reageert met het alkylerings-
 20 middel. Voor dit doel kunnen sterisch gehinderde amines, zoals di-cyclohexylethylamine worden gebruikt, maar in het algemeen genieten anorganische basen zoals natrium- of kaliumcarbonaat en in het bijzonder natrium- of kaliumbicarbonaat de voorkeur.

De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een inert orga-
 25 nisch oplosmiddel, zoals aceton, butanon, methyl-ethylketon, methyl-isobutylketon, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethylsulfoxyde, dioxan, methyleenchloride, chloroform, benzeen, tolueen, xyleen of een mengsel van dergelijke oplosmiddelen. Voorkeur genieten methyl-ethylketon, dimethylformamide of tolueen of mengsels van deze oplosmiddelen.
 30 In het algemeen kan de reactie worden uitgevoerd bij een temperatuur tussen $0^{\circ}C$ en het kookpunt van het oplosmiddel.

Indien minder reactieve alkyleringsmiddelen worden toegepast kan de reactie worden versneld door toevoeging van catalytische of equivalente hoeveelheden natrium- of kaliumjodide.

35 De reductie volgens methode B) wordt bij voorkeur uitgevoerd met diburaan of een complex hydride, zoals lithiumaluminiumhydride.

7908030

Het hydride wordt in equivalente hoeveelheden of in overmaat, bij voorkeur tot de drievoudige hoeveelheid, toegevoegd. De reductie wordt bij voorkeur in een inert oplosmiddel uitgevoerd, bij voorkeur in tetrahydrofuran, bij een reactietemperatuur tussen 0°C en het kookpunt van het oplosmiddel.

Opgemerkt wordt dat sommige reductiemiddelen ook in staat zijn om carbonyl- of alcoholgroepen te reduceren. In verbindingen met formule 6, waarin A -CO- of -CHOH- is, worden deze groepen gewoonlijk in methyleengroepen omgezet, waarbij verbindingen met formule 1 ontstaan, waarin A -CH₂- is.

De verbindingen met formule 6 kunnen bijvoorbeeld worden bereid door acylering van een verbinding met formule 4 met een verbinding volgens formule 8 waarin R³ de bovengenoemde betekenis heeft en X halogeen of -OCOR³ is.

De acylering van de verbindingen met formule 4 wordt bij voorkeur uitgevoerd in aanwezigheid van een zuurbindend middel, bij voorkeur triëthylamine of pyridine. Geschikte oplosmiddelen zijn o.m. chloroform, pyridine of dimethylformamide. Gewoonlijk ligt de reactietemperatuur tussen 0°C en het kookpunt van het reactiemengsel.

De verbindingen met formule 6 kunnen ook worden bereid door reactie van een verbinding met formule 4 en een carbonzuur met formule 9, waarin R³ de bovenvermelde betekenis heeft, in aanwezigheid van dicyclohexylcarbodiimide. Deze acylering wordt onder normale condities uitgevoerd, bijvoorbeeld in chloroform als oplosmiddel, waarna het reactieproduct op gebruikelijke wijze wordt geïsoleerd.

Methode B) is voordelig voor de bereiding van verbindingen met formule 1 waarin R³ een alkoxygroep draagt.

Methode C) kan worden uitgevoerd in een inert organisch oplosmiddel, bij voorkeur een lagere alcohol met 1-5 koolstofatomen of in een mengsel van zo'n alcohol met dichloormethaan. Soms is het voordelig om water aan het reactiemengsel toe te voegen.

De reactieomstandigheden hangen gewoonlijk af van de reactiviteit van het epoxyde. Gewoonlijk duurt de reactie enkele uren en wordt deze bij voorkeur uitgevoerd bij temperaturen tussen 20° en 120°C. Indien een vluchtig epoxyde wordt toegepast kan het noodzakelijk zijn de reactie uit te voeren in een gesloten systeem.

7908030

Bij methode D) wordt de hydroxygroep eerst omgezet in het overeenkomstige alkalizout, bijvoorbeeld met natriumhydride in een aprotisch oplosmiddel. Dit zout wordt vervolgens behandeld met een alkylhalogenide of een alkyl- of arylsulfonester, bij voorkeur echter met een alkylhalogenide.

Methode E) wordt bij voorkeur uitgevoerd met een zuurchloride of zuuranhydride, zoals beschreven onder methode D).

De uitgangsverbindingen volgens de formules 4, 5, 7, 8 en 9 zijn of bekend of kunnen volgens gebruikelijke wijze uit bekende verbindingen worden bereid.

De reactieprodukten verkregen volgens één van de methodes A - E kunnen op gebruikelijke wijze uit het reactiemengsel worden geïsoleerd en gezuiverd.

In een aantal gevallen kunnen bepaalde reactiestappen in een andere volgorde of tegelijkertijd of zonder de tussenprodukten te isoleren worden uitgevoerd. Deze mogelijkheden zijn alle in de uitvinding begrepen.

Het zal de deskundige duidelijk zijn dat bij verschillende reactietrappen beschermende groepen kunnen worden toegepast om bepaalde reactieve functies te beschermen, in overeenstemming met de gebruikelijke chemische praktijk.

Een aantal van de verbindingen volgens formule 1 kunnen eveneens worden toegepast voor de bereiding van andere verbindingen met formule 1 en zijn derhalve ook geschikt als tussenprodukten.

Diastereoïsomeren kunnen volgens bekende technieken worden gescheiden, gebaseerd op hun verschillende fysische en chemische karakteristieken, bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie of kolomchromatografie. Deze isomerenscheidingen kunnen na de laatste trap van de betreffende synthese worden uitgevoerd of desgewenst in een eerdere fase, nadat het mengsel diastereoïsomeren is gevormd.

Racemische mengsels kunnen met behulp van bekende racemaatsplitsingsmethodes in de enantiomeren worden gesplitst, bijvoorbeeld door scheiding van hun zouten met geschikte optisch actieve zuren.

De vrije basen en zuuradditie-zouten van de verbindingen volgens formule 1 kunnen volgens standaardmethodes in elkaar worden omgezet.

De verbindingen met formule 1 bezitten farmacologische werking.

7908030

In het bijzonder bezitten zij cardiovasculaire activiteit, bijvoorbeeld anti-hypertensieve, anti-trombotische, vaatverwijdende en anti-arrhythmische werking.

5 Een geschikte dagelijkse dosering (voor een mens van 70 kg) bedraagt 1 - 100 mg van een verbinding volgens formule 1, die bij voorkeur 2 tot 4 maal daags wordt toegediend in doseringen van 0,5 - 50 mg of in de vorm van een retard-formulering. Eenheidsverpakkingen voor orale toediening kunnen bijvoorbeeld 0,5 , 1, 2,5 , 5, 10, 20, 25 of 50 mg actieve stof bevatten.

10 De verbindingen kunnen worden toegediend als vrije base of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditie-zout, welk zout dezelfde orde van werking bezit als de vrije base.

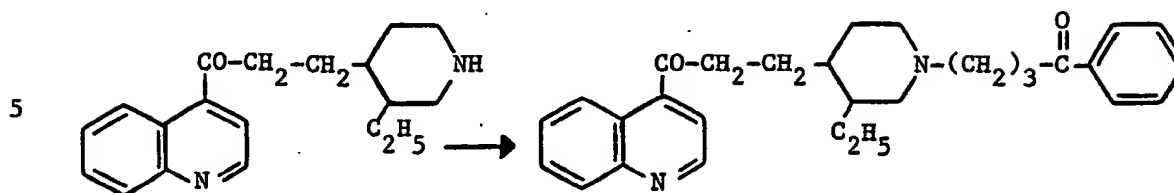
15 De verbindingen volgens formule 1 kunnen met conventionele farmaceutisch geschikte verdunningsmiddelen of dragers worden gemengd. Desgewenst kunnen ook andere excipiëntia worden toegevoegd om de toediening bijvoorbeeld in de vorm van tabletten, capsules en injectie-oplossingen mogelijk te maken. De verbindingen kunnen tevens worden toegediend in combinatiepreparaten met andere actieve stoffen.

20 De farmaceutische preparaten kunnen op gebruikelijke wijze worden geformuleerd, bijvoorbeeld overeenkomstig de formulering van andere verbindingen met anti-hypertensieve werking.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

25

7908030

Voorbeeld IN-3-benzoyl-n-propyl-hydrocinchonine

10 Een oplossing van 249,3 g (0,75 mol) hydrocinchonine.HCl in 2000 ml water werd alkalisch gemaakt met 4N natriumhydroxyde (pH 9 - 10) en geëxtraheerd met 1000 ml toluen. De waterlaag werd van de toluenlaag gescheiden en de toluenfractie werd gedroogd met moleculaire zeven (4 Å) en gefiltreerd.

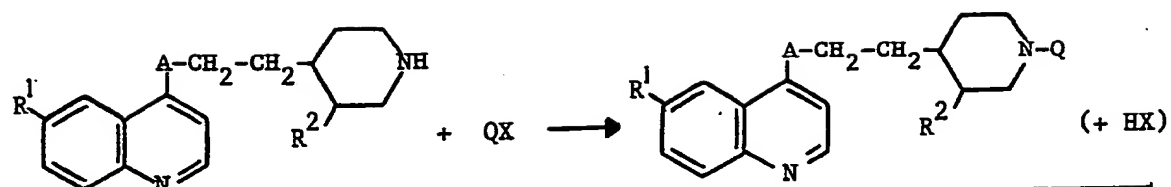
15 Aan deze gedroogde oplossing werd 207 g (1,5 mol) kaliumcarbonaat en 164,3 g (0,9 mol) γ-chloorbutyrofenon toegevoegd, waarna dit mengsel gedurende 24 uur onder roeren werd gekookt aan een terugvloeikoeler. Gedurende de reactie ontstond een neerslag van kaliumchloride. De omzetting werd gevolgd door middel van dunne laag chromatografie (silicagel met chloroform/aceton/diethylamine 5:4:1 als loopvloeistof). Nadat het reactiemengsel tot kamertemperatuur was afgekoeld werd water toegevoegd, waarna de lagen werden gescheiden en de toluenlaag werd ingedampt onder verminderde druk tot een volume van ongeveer 250 ml. De oplossing werd gefiltreerd over een korte silicagelkolom met chloroform als loopvloeistof. De fracties met het
25 gewenste produkt werden onder verminderde druk ingedampt, waarbij de in de aanhef genoemde verbinding als olie achterbleef.

Voorbeeld IIN-3-benzoyl-n-propyl-hydrocinchonine fumaraat

30

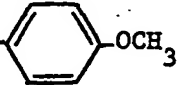
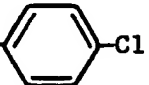
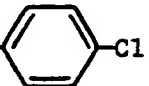
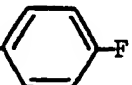
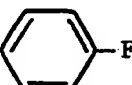
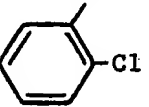

De volgens voorbeeld I verkregen olie werd opgelost in aceton waarna fumaarzuur aan de kokende oplossing werd toegevoegd totdat een pH van 6 - 7 was bereikt. De oplossing werd afgekoeld tot kamertemperatuur, waarbij de in de aanhef genoemde verbinding kristalliseerde.
35 Het zout werd herkristalliseerd uit aceton/methanol, smeltpunt 127 - 129 °C. Analyse: gevonden C 70,96, H 6,81, N 5,01; berekend C 71,13, H 6,91, N 4,92. Op dezelfde wijze werden de volgende verbindingen bereid:

7908030

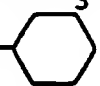


Vrb.	A	R ¹	R ²	Q	smpt. °C/zout	X (QX)
1 (herb.)	CO	H	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	(olie)	Cl
2 (herb.)	CO	H	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	127-129 BF	Cl
3	CO	OCH ₃	vinyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	117-119 BF	Cl
4	CHOH	H	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	184-186 BO	Cl
5	CHOH	OCH ₃	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	148-151 BO	Cl
6	CH ₂	H	vinyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	119-121 BF	Cl
7	CH ₂	H	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	191-192 BO	Cl
8	CH ₂	OCH ₃	vinyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	92-94 HCl	Cl
9	CO	H	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	121-123 BF	Cl
10	CH ₂	H	vinyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	124-126 BF	Cl
11	CO	H	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	175-177 Fu	Cl
12	CO	H	ethyl	$-(\text{CH}_2)_3\text{-CO-}$	139-141 BF	Cl



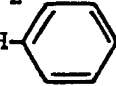
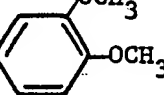
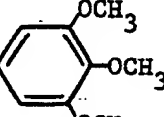
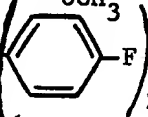
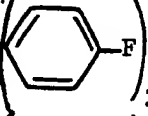
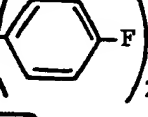


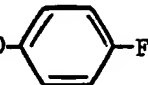
7908030

Vrb.	A	R ¹	R ²	Q	smpt. °C	zout	X
13	CH ₂	H	vinyl	$-(CH_2)_3-CO-$ 	122-124	BF	Cl
14	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_3-CO-$ 	128-130	BF	Cl
15	CH ₂	OCH ₃	vinyl	$-(CH_2)_3-CO-$ 	128-131	biHCl	Cl
16	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_3-CO-$ 	143-146	BF	Cl
17	CHOH	H	ethyl	$-(CH_2)_3-CO-$ 	186-188	BO	Cl
18	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_3-CO-$ 	122-124	BF	Cl
19	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_3-CO-$ 	157-160	BF	Cl
20	CO	H	vinyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	170-172	BO	Br
21	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	187-189	BO	Br
22	CO	OH	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	158-159	HCl	Br
23	CO	OCH ₃	vinyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	115-117	BF	Br
24	CO	OCH ₃	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	202-204	BO	Br
25	CO	OC ₃ H ₇	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	135-136	BF	Br
26	CO	O-iC ₅ H ₁₁	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	190-192	BO	Br
27	CHOH	OCH ₃	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	124 (d)	HCl	Br
28	CH ₂	H	vinyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	236-239	biHCl	Br
29	CH ₂	H	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	178-180	HCl	Br
30	CH ₂	OH	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	176-179	HCl	Br
31	CH ₂	OCH ₃	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	145-153	BO	Br
32	CH ₂	OC ₃ H ₇	ethyl	$-(CH_2)_2-CH_3$	136-138	BO	Br

7908030

Vrb.	A	R ¹	R ²	Q	smpt. °C zout	X
33	CH ₂	O-iC ₅ H ₁₁	ethyl	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	158-159 BO	Br
34	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	160-162 BF	Br
35	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	102-104 BF	Br
36	CO	OCH ₃	vinyl	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	142-144 BF	Br
37	CHOH	H	ethyl	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	116-119 BO	Br
38	CH ₂	H	vinyl	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	142-143 BO	Br
39	CH ₂	H	ethyl	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	141-142 BF	Br
40	CH ₂	OCH ₃	vinyl	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	80-83 BO	Br
41	CH ₂	OCH ₃	ethyl	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	145-147 BO	Br
42	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	106-108 BF	Br
43	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₆ -CH ₃	90-93 BF	Br
44	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	105-107 BF	Br
45	CO	OCH ₃	vinyl	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	134-136 BF	Br
46	CH ₂	H	vinyl	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	173-174 BO	Br
47	CH ₂	H	ethyl	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	124-126 BF	Br
48	CH ₂	OH	ethyl	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	156-158 BO	Br
49	CH ₂	OCH ₃	vinyl	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	135-137 BO	Br
50	CO	H	ethyl	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	148-150 BF	Br
51	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	180-182 BF	Br
52	CH ₂	OCH ₃	ethyl	-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	134 BO	Br
53	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃) ₂	138-140 BF	Br
54	CO	OCH ₃	vinyl	-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃) ₂	158-160 BF	Br
55	CO	OCH ₃	vinyl	-CH ₂ -CH ₂ - 	183-185 BF	I
56	CO	H	ethyl	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	140-142 BF	Br
57	CO	OCH ₃	vinyl	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	126-128 BF	Br
58	CO	H	ethyl	-(CH ₂) ₄ -OCH ₃	108-110 BF	Br

7908030

Vrb.	A	R ¹	R ²	Q	smpt. (°C)	zout	X
59	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_4-CN$	149-151	BO	Br
60	CO	H	ethyl	$-CH_2-$ 	201	BO	Br
61	CO	H	ethyl	$-CH_2-$ 	146 (d)	BF	Br
62	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	(olie)		Cl
63	CO	OCH ₃	vinyl	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	223-225	biHCl	Cl
64	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$	175-176	BF	Cl
65	CO	OCH ₃	vinyl	$-CH_2-CH=CH_2$	97-99	BF	Cl
66	CH ₂	H	vinyl	$-CH_2-CH=CH_2$	146-148	BO	Cl
67	CH ₂	H	ethyl	$-CH_2-CH=CH_2$	170-171	BO	Cl
68	CH ₂	OCH ₃	vinyl	$-CH_2-CH=CH_2$	191-193	Pa	Cl
69	CH ₂	OCH ₃	ethyl	$-CH_2-CH=CH_2$	145-148	BO	Cl
70	CO	H	ethyl	$-CH_2-CH=CH-$ 	153-155	BF	Br
71	CO	H	ethyl	$-CH_2-C\equiv CH$	203-205	BO	Cl
72	CO	H	ethyl	$-CH_2-CH_2-$ 	170-172	BF	Br
73	CO	H	ethyl	$-CH_2-CH_2-$ 	155-160(d) BO 2:3		Br
74	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_3-CH-$ 	170 (d)	HCL	Cl
75	CO	OCH ₃	vinyl	$-(CH_2)_3-CH-$ 	185	HCL	Cl
76	CH ₂	OCH ₃	vinyl	$-(CH_2)_3-CH-$ 	124 (d)	HCL	Cl
77	CO	H	ethyl	$-CH_2-CO-$ 	158-160	BO	Br
78	CO	OCH ₃	vinyl	$-CH_2-CO-$ 	150-152	BO	Br
79	CO	H	ethyl	$-(CH_2)_2-CO-$ 	153-155	BF	Br

7908030

Voor de vermelding van de zouten in de tabel werden de volgende afkortingen gebruikt:

BF = bifumaraat

BO = bioxalaat

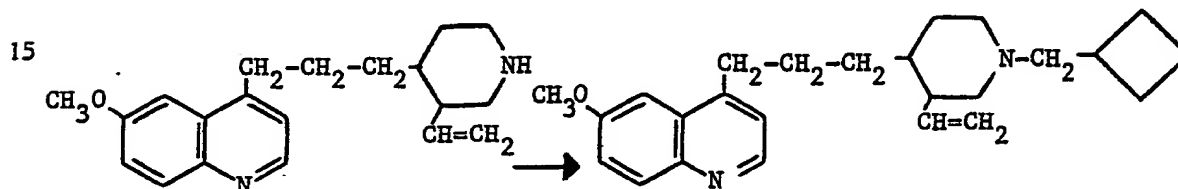
5 Fu = fumaraat

Pa = pamoaat

De in de tabel vermelde verbindingen (in arabische cijfers) zijn even zovele voorbeelden, die de uitvinding illustreren. Terwille van de duidelijkheid zijn de verbindingen, die zijn bereid volgens
10 de voorbeelden I en II ook in de tabel weergegeven.

Voorbeeld LXXX

N-cyclobutylmethyl-desoxokinicine hydrochloride



20 Aan een suspensie van 10,0 g (28,8 mmol) desoxokinicine.HCl in 125 ml dichloormethaan werd onder roeren 58 ml triëthylamine toegevoegd.

8,6 g (86,4 mmol) cyclobutaancarbonzuur werd opgelost in 60 ml dichloormethaan, waarna onder roeren 10,3 g (86,4 mmol) thionylchloride werd toegedruppeld en de oplossing gedurende 1 uur werd gekookt aan een terugvloeikoeler. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd de verkregen oplossing onder roeren en in stikstofatmosfeer toegedruppeld aan de hiervoor beschreven oplossing van desoxokinicine in dichloormethaan. Vervolgens werd onder roeren nog 2 uur gekookt aan een terugvloeikoeler. Nadat het reactiemengsel tot kamertemperatuur was afgekoeld werd onder roeren 1000 ml water toegevoegd.

25

30

De lagen werden gescheiden en de waterlaag werd tweemaal extraheerd met 50 ml chloroform. Het gecombineerde dichloormethaan/chloroform extract werd tweemaal uitgeschud met 100 ml water, gedroogd op magnesiumsulfaat, gefiltreerd en drooggedampt onder verminderde druk. Het residu werd gechromatografeerd over silicagel met chloroform/aceton/diëthylamine 5:4:1 als loopvloeistof. De fracties met het zuuramide

35

7908030

werden verzameld en onder verminderde druk drooggedampt. Het residu werd opgelost in 450 ml droge tetrahydrofuran en onder roeren en in een stikstofatmosfeer toegedruppeld aan een suspensie van 3,2 g (86,4 mmol) lithiualuminiumhydride in 120 ml droge tetrahydrofuran.

5 Vervolgens werd nog 2 uur geroerd bij kamertemperatuur en 1 uur onder roeren gekookt aan een terugvloeikoeler.

Nadat de oplossing was afgekoeld tot kamertemperatuur werd onder roeren en koelen in ijs/water 40 ml ethylacetaat toegedruppeld, gevolgd door 300 ml van een 30% ammoniumchloride-oplossing. De organische fase werd afgescheiden, gedroogd op magnesiumsulfaat, gefiltreerd en onder verminderde druk drooggedampt.

10 Het residu werd gechromatografeerd over silicagel met cyclohexaan/aceton 8:1 als loopvloeistof. De fracties met het N-cyclobutylmethyl-desoxokinicine werden onder verminderde druk drooggedampt, waarna de base met 1 eq. isopropylalcohol.HCl werd omgezet in het HCl-zout. Smeltpunt 140-143 °C.

Voorbeeld LXXXI

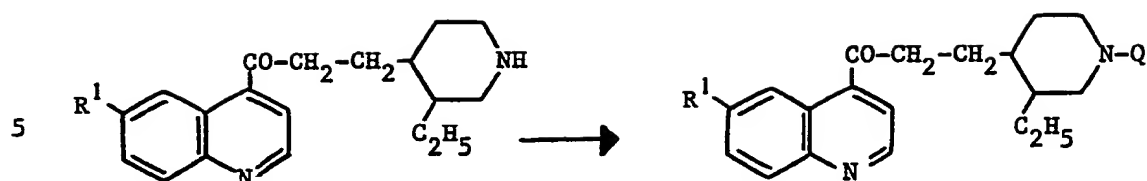
20 N-(2-hydroxy-2-methyl)propyl-hydrokinicine bioxalaat (formule : zie onderstaande tabel)

Aan een oplossing van 22 g hydrokinicine in 80 ml absolute ethylalkohol werd 9 ml 1,2-epoxy-2-methylpropaan toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 2 uur gekookt aan een terugvloeikoeler, waarbij de omzetting werd gevolgd door middel van dunne laagchromatografie. Na 25 afkoelen tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel bij verminderde druk drooggedampt.



30 Het residu werd gezuiverd door middel van preparatieve hoge druk vloeistof chromatografie, met ethylacetaat/d ethylamine 95:5 als loopvloeistof. De fracties met het gezuiverde produkt werden verzameld en onder verminderde druk drooggedampt. Vervolgens werd het residu opgelost in ethylacetaat/methanol. De oplossing werd verwarmd, waarna de base met een equivalente hoeveelheid oxaalzuur werd omgezet in het bioxalaat (1:1). Smeltpunt 135-137 °C.

35 De onderstaande tabel vermeldt naast de hier beschreven verbinding een aantal verbindingen die op overeenkomstige wijze werden verkregen:

7908030

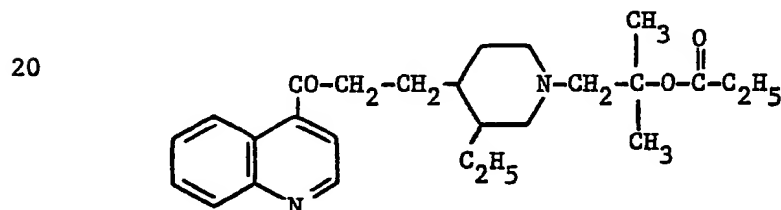


10

Vrb.	R¹	Q	smpt.(°C) zout
81	H	-CH₂C(OH)(CH₃)₂	132-134 bioxalaat
82	OCH₃	-CH₂C(OH)(CH₃)₂	135-138 bioxalaat
83	H	-CH₂CH(OH)- 	163-165 bioxalaat
84	H	-CH₂CH₂(OH)	157-160 bioxalaat
85	H	-CH₂- 	172-174 bioxalaat
15 86	H	-CH₂CH(OH)CH₃	188-190 bioxalaat

Voorbeeld LXXXVII

N-(2-methyl-2-propionyloxy)propyl-hydrocinchonine bifumaraat



25 Een mengsel van 15,0 g (40 mmol) N-(2-hydroxy-2-methyl)propyl-hydrocinchonine, 4,4 g (48 mmol) propionylchloride en 5,7 g (56 mmol) triëthylamine in 300 ml tetrachloorkoolstof werd gedurende de nacht onder roeren gekookt aan een terugvloeikoeler. Na afkoelen tot kamertemperatuur werd het reactiemengsel onder verminderde druk drooggedampt. Het residu werd opgelost in 100 ml toluen, geëxtraheerd met

30 achtereenvolgens 25 ml water, 25 ml verzadigde natriumbicarbonaatoplossing en 25 ml water, de lagen werden gescheiden en de organische laag werd gedroogd op magnesiumsulfaat, gefiltreerd en ingedampt onder verminderde druk.

35 Het residu werd opgelost in 50 ml cyclohexaan en gechromatografeerd over een kolom van silicagel met cyclohexaan/aceton 3:1 als loopvloeistof. De fractie met het gewenste produkt werd onder vermin-

7908030

derde druk drooggedampt, waarna de base werd opgelost in 25 ml aceton. Aan de oplossing werd onder verwarmen 1,6 g fumaarzuur in isopropyl-alkohol toegevoegd. Het verkregen zout werd geïsoleerd en herkristalliseerd uit methanol/ethylacetaat. Smeltpunt 132-134 °C.

FARMACOLOGIE

Experiment 1 - Effectiviteit van enkele verbindingen volgens de uitvinding bij ratten met spontane hypertensie

De systolische bloeddruk werd gemeten met de gewijzigde "staartslagmethode", beschreven door I.M. Claxton c.s. in Eur.J.Pharmacology 37, 179 (1976). Een oscilloscoop of W+W BP recorder, model 8002, werd gebruikt om de pulsen weer te geven.

Voordat de ratten in kleine kooien waarin de experimenten werden uitgevoerd, werden geplaatst werden zij eerst in een verwarmde omgeving gebracht met een temperatuur van $33,5 \pm 0,5$ °C. Iedere bepaling van de bloeddruk was het gemiddelde van tenminste 6 aflezingen.

Ratten (leeftijd 12 - 18 weken) met een spontane hypertensie, waarbij de systolische bloeddruk >170 kwikdruk bedroeg, werden als hypertensief beschouwd.

In de volgende tabel worden de resultaten met enkele verbindingen volgens de uitvinding vermeld, die zijn uitgevoerd volgens de bovenbeschreven methode. De nummers van de verbindingen corresponderen met die van de voorbeelden.

Verbinding No.	dosering mg/kg	Verandering van de systolische bloeddruk (%) bij verschillende tijden (uur)				
		1	2	4	6	24
2	100	-20	-27	-17	-15	+3
6	10	0	-2	-14	-15	-7
7	10	-26	-27	-36	-28	+4
16	10	-28	-30	-38	-30	-7
17	10	-38	-35	-34	-32	+1
37	100	-38	-35	-40	-25	+3
58	100	-7	-13	-20	-13	-3
81	100	+2	-7	-2	-13	+8

7908030

Experiment 2 - Effectiviteit van enkele verbindingen volgens de uitvinding in de electrostimuleringstest bij Guinese biggetjes

Arrhythmie bij Guinese biggetjes werd geïnduceerd door electrostimulering van de rechter hartventrikel. De dieren werden ge-anaesthetiseerd met urethaan (1,2 g/kg i.p.) en kunstmatig beademd voordat een naaldelektrode in de rechter hartventrikel werd ingebracht.

Dertig minuten voor de stimulering werden de verschillende verbindingen intraduodenaal toegediend in een dosering van 32 mg/kg.

De voltage die nodig is voor de inductie van extra systolen bij controledieren (n = 6) werd vergeleken met die voor de inductie van de arrhythmie in de proefdieren (n = 6).

Deze methode is gebaseerd op het werk van I. Szekeres en G.J. Papp, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac., 245, 70 (1963).

De tabel vermeldt de resultaten met enkele verbindingen volgens de uitvinding, uitgevoerd volgens de bovenbeschreven methode. De nummers van de verbindingen corresponderen met die van de voorbeelden.

Verbinding No.	Toename van de voltage (%) nodig voor de arrhythmie
2	46
27	141
58	18
81	56

7908030

CONCLUSIES

=====

1. Een verbinding volgens formule 1, of een zout daarvan,
waarin

- A -CH₂-, -CHOH- of -CO-,
 R¹ waterstof, hydroxy of lager alkoxy,
 5 R² ethyl of vinyl, en
 R³ C₂₋₈ alkyl, C₁₋₈ hydroxyalkyl, lager alkoxyalkyl of lager
 alkanoyloxyalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, hydroxycycloalkyl, lager
 alkoxycycloalkyl of lager alkanoyloxycycloalkyl, cycloalkyl
 lager alkyl, hydroxy-, lager alkoxy- of lager alkanoyloxy-
 10 cycloalkyl lager alkyl; cyaan, cyaan lager alkyl, lager alkenyl,
 lager alkynyl, tetrahydrofuryl, mono- of di-lager alkylamino lager
 alkyl; eventueel gesubstitueerd fenyl, fenyl lager alkyl of
 fenylhydroxy lager alkyl, eventueel gesubstitueerd difenyl
 lager alkyl, eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkenyl,
 15 eventueel gesubstitueerd benzoyl of benzoyl lager alkyl, even-
 tueel gesubstitueerd heteroaryl of heteroaryl lager alkyl,
 of eventueel gesubstitueerd heteroaroyl of heteroaroyl lager
 alkyl,

waarbij de substituenten op de 3- en 4-plaats van de piperidinerings in
 20 de cis-positie ten opzichte van elkaar staan, met uitsluiting van n-
 butyl en iso-butylkinicine.

2. Een verbinding volgens conclusie 1, zoals weergegeven door
 formula 1a, waarin R² en R³ de in conclusie 1 genoemde betekenissen
 25 hebben.

3. Een verbinding volgens conclusie 1, zoals weergegeven door
 formule 1b, waarin R² de in conclusie 1 genoemde betekenissen heeft en
 R^{3'} ethyl, n-butyl, iso-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, lager alkoxy lager
 alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl lager alkyl, di-lager alkylamino lager alkyl,
 30 lager alkenyl, eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkyl of eventueel
 gesubstitueerd benzoyl of benzoyl lager alkyl.

4. Een verbinding volgens conclusie 3, waarin R² vinyl en R^{3'}
 n-butyl is.

5. Een verbinding volgens conclusie 3, waarin R² vinyl en R^{3'}

7908030

2-benzoylethyl, 2-(4-fluorbenzoylethyl) of 1-hydroxy-1-methyl-ethyl is.

6. Een verbinding volgens conclusie 1, zoals weergegeven door formule 1c, waarin R^2 de in conclusie 1 genoemde betekenis heeft en $R^{3''}$ ethyl, n-butyl, iso-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, cyclobutyl, lager alkyl, eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkyl of eventueel gesubstitueerd benzoyl of benzoyl lager alkyl is.

7. Een verbinding volgens conclusie 6, waarin R^2 vinyl en $R^{3''}$ cyclobutyl, 2-benzoylethyl of 2-(4-fluorbenzoylethyl) is.

8. Een verbinding volgens conclusie 1, zoals weergegeven door formule 1d, waarin A de in conclusie 1 genoemde betekenis heeft, n 1, 2 of 3 is, R^{10} waterstof, methyl, methoxy of $-C(O)R^{11}$ is, waarin R^{11} een eventueel gesubstitueerde fenylgroep is.

9. Een verbinding volgens conclusie 1, zoals weergegeven door formule 1e, waarin $R^{1'}$ waterstof of methoxy is, $R^{2'}$ ethyl of vinyl is en Ar fenyl, thienyl of fenyl gesubstitueerd door 1, 2 of 3 groepen, gekozen uit fluor, chloor of methoxy, is.

10. Een verbinding volgens conclusie 9, waarin $R^{1'}$ waterstof, $R^{2'}$ ethyl en Ar 4-fluorfenyl is.

11. Een verbinding volgens conclusie 1, zoals weergegeven door formule 1f, waarin $R^{1''}$ waterstof of methoxy en $R^{2''}$ ethyl of vinyl is.

12. Een verbinding volgens conclusie 11, waarin $R^{1''}$ methoxy en $R^{2''}$ ethyl is.

13. Een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat daarin als werkzaam bestanddeel tenminste is opgenomen een verbinding met formule 1, waarin A, R^1 , R^2 en R^3 de in conclusie 1 genoemde betekenissen hebben, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, tezamen met een farmaceutisch geschikte drager of geschikt verdunningsmiddel.

14. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 1, zoals gedefinieerd in conclusie 1, met het kenmerk dat men een dergelijke verbinding op voor de synthese van analoge verbindingen bekende wijze bereidt.

15. Werkwijze voor de bereiding van een verbinding met formule 1, zoals gedefinieerd in conclusie 1, met het kenmerk dat men

A) een verbinding met formule 4, waarin A, R^1 en R^2 de in conclusie 1 genoemde betekenissen hebben, alkyleert met een verbinding met formule 5, waarin R^3 de in conclusie 1 genoemde betekenis heeft en Y een nucleofiele uittredende

7908030

- groep is,
- of B) een verbinding met formule 6, waarin A, R¹ en R² de in conclusie 1 genoemde betekenissen hebben, reduceert,
- of C) genoemde verbinding met formule 4 reageert met een epoxyde met formule 7, waarin R¹² C₁₋₇ alkyl, lager alkenyl, lager alkynyl, eventueel gesubstitueerd fenyl lager alkyl en R¹³ waterstof is, of waarin R¹² en R¹³ samen met het koolstofatoom waarmee zij verbonden zijn een C₃₋₆ cycloalkylgroep vormen, waarbij een verbinding met formule 1 ontstaat, waarin
- 10
$$\begin{array}{c} \text{R}^3 - \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^{12} \\ \searrow \text{OH} \text{ R}^{13} \end{array} \end{array}$$
 is,
- of D) een verbinding met formule 1, waarin R³ een hydroxylgroep bevat, alkyleert,
- of E) een verbinding met formule 1, waarin R³ een hydroxylgroep
- 15 bevat, acyleert.

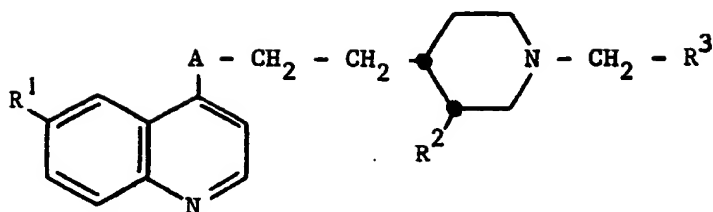
16. Werkwijze voor de bereiding van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men tenminste een verbinding met formule 1, zoals gedefinieerd in conclusie 1, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, in een voor therapeutische doeleinden geschikte vorm

20 brengt.

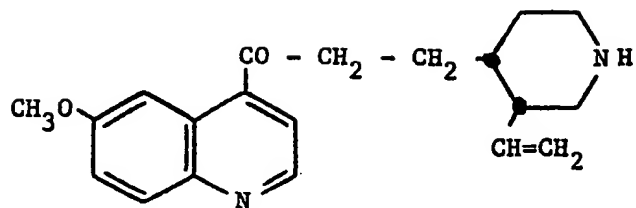
17. Verbindingen, farmaceutische preparaten en werkwijzen, als beschreven in de beschrijving en de voorbeelden.

7908030

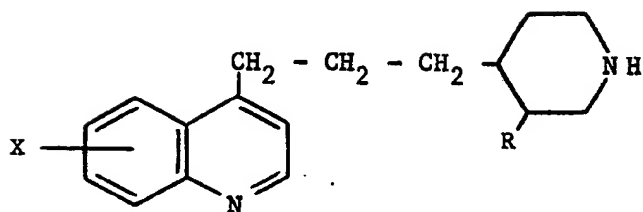
Formuleblad



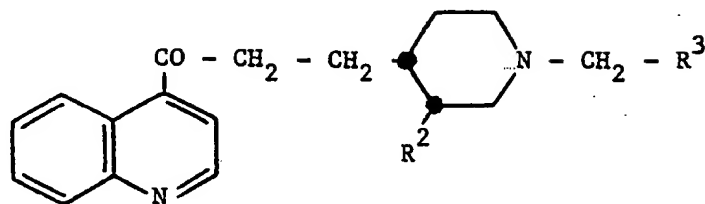
1



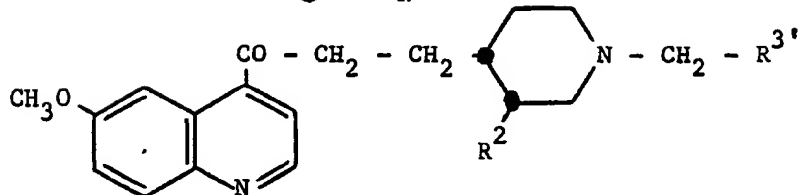
2



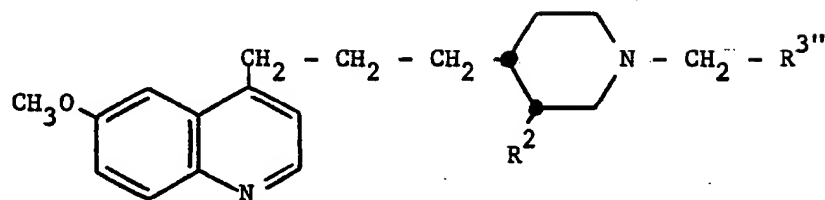
3



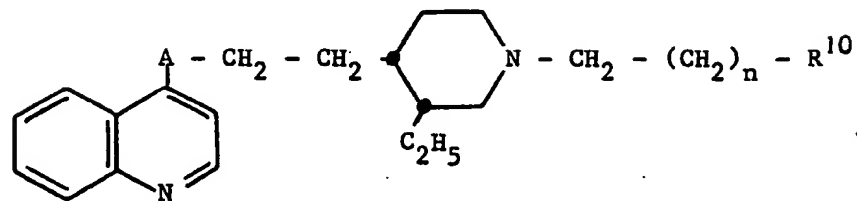
1a



1b



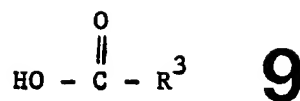
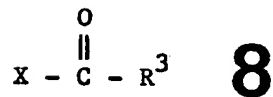
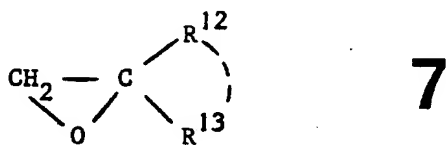
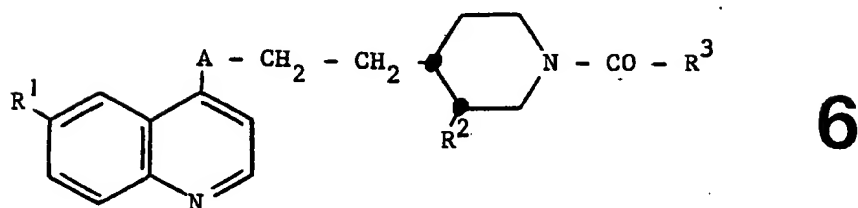
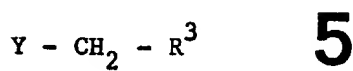
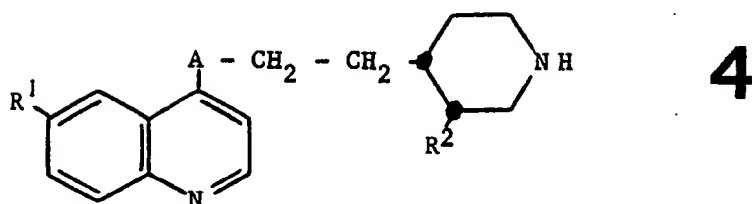
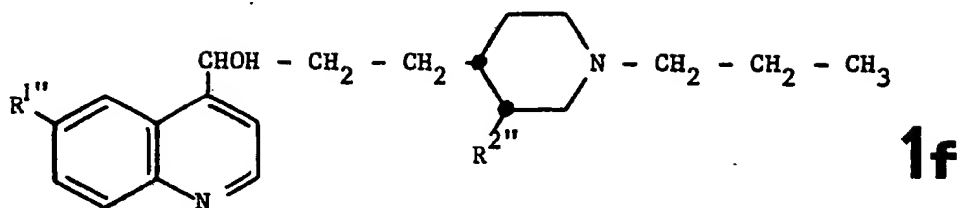
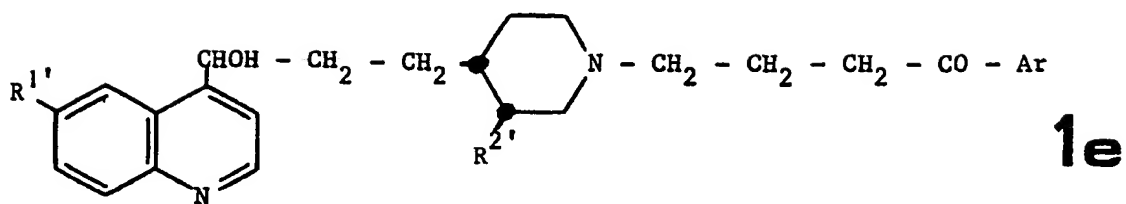
1c



1d

7908030

Formuleblad (vervolg)



7908030

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.